

мерами, сополимеры диаллилдиметиламмонийхлорида с (мет)акриловой кислотой, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль и др. В качестве модификаторов использовались различные полифенольные антиоксиданты – функциональные производные пространственно-затрудненных фенолов, галловой кислоты, кверцетина и др. Гибкость метода химической модификации, выбранного для создания гибридных макромолекулярных антиоксидантов, позволяет адаптировать структуру гибридных систем под решение конкретных задач медицины и биологии.

Созданные ГМАО предложены в качестве стимуляторов роста растений, иммуномодуляторов, антимутагенов, плазмозаменителей и др.

## **АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА МИОКАРДА ПОСРЕДСТВОМ ГЛУТАТИОНИЛИРОВАНИЯ**

Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В., Ундровинас Н.А.,  
Хапчаев А.Ю., Абрамов А.А., Ермишкин В.В., Ширинский В.П.

*Российский кардиологический научно-производственный комплекс  
Министерства здравоохранения РФ, Москва*

Глутатион является главным редокс-буфером в кардиомиоцитах, его концентрация достигает 5 мМ. Соотношение восстановленной формы глутатиона к окисленной ( $[GSH]/[GSSG]$ ) превышает 10, и поддержание такого соотношения важно для антиоксидантной защиты клеток. Гипоксия или ишемия снижают это соотношение, при этом повышается уровень  $Ca^{++}$  в миоплазме [1]. Поскольку транспорт глутатиона в клетки относительно медленный, предпочтительнее использовать моноэтиловый эфир глутатиона – этилглутатион (ЭГ), который эффективно проникает во многие клетки организма [2]. В нашей работе действие ЭГ изучали на изолированном сердце крыс и изолированных кардиомиоцитах, подвергнутых гипоксии-реоксигенации - классическому способу развития окислительного стресса.

Сердце перфузировали оксигенированным раствором Кребса, содержащим глюкозу (11 мм); регистрировали ЭКГ и давление в изоволюмическом баллончике, вставленном в полость левого желудочка. Гипоксию миокарда создавали посредством замены кислорода в перфузате на азот на 30 минут, после чего восстанавливали кислородное снабжение. Действие гипоксии проявлялось крутым падением развиваемого давления и постепенным ростом диастолического давления до 80 мм рт. ст., что в условиях изоволюмического режима отражает контрактуру миокарда. Частота возбуждений сердца сохранялась на сниженном втрое уровне. При реоксигенации средняя частота возбуждений восстанавли-

валась, но во всех опытах возникали аритмии, в том числе - желудочковая тахикардия и фибрилляция. В 3 опытах из 11 сердце не смогло восстановить сократительную функцию, а высокую частоту стимуляции 12 Гц смогли воспроизвести лишь 2 сердца.

Добавление ЭГ (0,2 мМ) в гипоксический раствор почти полностью предотвращало реоксигенационные аритмии, и все сердца восстанавливали сократительную функцию. Высокую частоту стимуляции смогли успешно воспроизвести 6 сердец из 9. Эти данные позволили предположить, что защитное действие ЭГ связано главным образом с уменьшением нарушений в системе ионного транспорта. Параллельно была выполнена работа на изолированных кардиомиоцитах. Клетки нагружали чувствительным к  $\text{Ca}^{++}$  флуоресцентным индикатором Fluo-4 и стимулировали серийей электроимпульсов с частотой 1 Гц. В условиях оксигенации кардиомициты адекватно реагировали появлением кальциевых пиков в миоплазме и всегда воспроизводили навязанный ритм возбуждений. После замены в перфузате кислорода на азот кальциевые пики становились меньшими по величине и нерегулярными. Добавление ЭГ (1 мМ) к раствору предотвращало эти нарушения, и клетки могли успешно воспроизводить навязанный ритм. Основным кальциевым «насосом», устраняющим  $\text{Ca}^{++}$  из миоплазмы, является SERCA2 – кальциевая АТФаза мембраны саркоплазматического ретикулума (СР). Наличие ЭГ в растворе во время гипоксии повышало уровень глутатионилирования SERCA2, причём общая концентрация глутатиона в клетках оставалась неизменной. Известно, что восстановление остатков цистеина белков СР повышает  $\text{Ca}^{++}$  пики, сниженные при сердечной недостаточности [3]. ЭГ также предотвращал накопление активных форм кислорода во время гипоксии и реоксигенации (метод DHR флуоресценции).

Таким образом, успешно проникающий в кардиомиоциты ЭГ способен уменьшать степень окисления SERCA2 при развитии окислительного стресса, что нормализует транспорт  $\text{Ca}^{++}$  в кардиомиоцитах и предотвращает возникновение реоксигенационных аритмий. Следовательно, ЭГ может рассматриваться как кардиопротектор в патологиях, связанных с окислительным стрессом.

### Литература:

1. Oba T, Maeno Y, Nagao M et al. Cellular redox state protects acetaldehyde-induced alteration in cardiomyocyte function by modifying  $\text{Ca}^{2+}$  release from sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H121–H133.
2. Anderson ME, Powrie F, Puri RN, Meister A. Glutathione monoethyl ester: preparation, uptake by tissues, and conversion to glutathione. *Arch Biochem Biophys* 1985; 239:538–548.
3. Terentyev DI, Györke I, Belevych AE et al. Redox modification of ryanodine receptors contributes to sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  leak in chronic heart failure. *Circ Res*. 2008 5;103 (12):1466–72.